

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. L. Demling)

Veränderungen der Disaccharidasen
der Dünndarmschleimhaut der Ratte
unter einer Behandlung mit
Adriamycin (Adriblastin®)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Hedwig Monika Leicher
aus Hindelang

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. L. Demling)

**Veränderungen der Disaccharidasen
der Dünndarmschleimhaut der Ratte
unter einer Behandlung mit
Adriamycin (Adriblastin®)**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

vorgelegt von
Hedwig Monika Leicher
aus Hindelang

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer
Referent: Privatdozent Dr. G. Hartwich
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling
Tag der mündlichen Prüfung: 19. Februar 1976

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543128_0006

Einleitung

1. Ziele und Aufgaben

1.1. Beschreibung der Aufgaben

1.2. Anzahl der Tiere und Aufteilung der Versuchsgruppen

1.3. Art der Fütterung

1.4. Versuchsdauer

VERÄNDERUNGEN DER DISACCHARIDASEN
DER DÜNNDARMSCHLEIMHAUT DER RATTE
UNTER EINER BEHANDLUNG MIT
ADRIAMYCIN (ADRIBLASTIN^R)

2. Ergebnisse

2.1. Führt

2.2. Veränderung der Disaccharidase

2.2.1. Maltase- und Sucrase-Aktivität

2.2.2. Wirkung von Adriamycin auf die Enzyme

2.3. Zusammenhang mit anderen Faktoren

2.4. Histologische Befunde

2.5. Statistische Auswertung

2.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

3. Diskussion

3.1. Bedeutung der Disaccharidase

3.2. Wirkung von Adriamycin auf die Disaccharidase

3.3. Zusammenhang mit anderen Faktoren

3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse und klinische Bedeutung

4. Literaturverzeichnis

5. Zusammenfassung

6. Danksagung

	<u>Inhalt</u>	<u>Seite</u>
1.	<u>Einleitung</u>	1
2.	<u>Material und Methoden</u>	2
2,1.	Verwendete Substanzen	2
2,2.	Auswahl der Tiere und Gewinnung des Materials	2
2,3.	Art der Behandlung	3
2,4.	Bestimmungsmethoden	5
2,5.	Statistische Berechnungen	6
3.	<u>Ergebnisse</u>	8
3,1.	Normalwerte	8
3,2.	Versuche mit Adriamycin	9
3,2,1.	Adriblastin ^R -technische Daten	9
3,2,2.	Wirkungsweise von Adriamycin	10
3,2,3.	Behandlungsart mit Adriamycin	10
3,3.	Makroskopische Aspekte	10
3,4.	Histologische Veränderungen	11
3,5.	Verhalten der Disaccharidasen	17
4.	<u>Diskussion</u>	26
4,1.	Morphologie und Zellerneuerung	26
4,2.	Veränderungen der Disaccharidasen unter Adriamycin	26
4,3.	Histologische Veränderungen der Schleimhaut und ihre funktionellen Beziehungen	29
5.	<u>Zusammenfassung</u>	31
6.	<u>Literatur</u>	32
7.	<u>Tabellarischer Anhang</u>	36

1.

Einleitung

Zytostatika werden in erster Linie bei der Behandlung maligner Tumoren eingesetzt. Sie kommen aber in letzter Zeit vermehrt auch bei Autoaggressionskrankheiten und Organtransplantationen zur Anwendung, um die Produktion von Antikörpern bzw. die zellulären Immunreaktionen zu hemmen. Neben diesen erwünschten Wirkungen müssen unerwünschte Nebenwirkungen bedacht werden. Es treten nicht nur zentralnervöse Störungen auf, sondern es kommt auch zur Beeinträchtigung von Körperzellen, die sich in rascher Proliferation befinden. So werden Knochenmark, Keimzentren des lymphatischen Gewebes, die Hautanhangsgebilde und die Epithelien des Magen-Darm-Traktes betroffen (9).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob es unter Zytostatika-Anwendung auch zu einem Funktionsverlust von Enzymen der Darmschleimhaut kommt. Dazu wurden die Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut der Ratte untersucht. Eine Einbuße dieser Enzyme unter einer Zytostatika-Therapie würde zu einem Nichtaufschließen der entsprechenden Zucker und so zu einem Mangel an den Monosaccharidasen Glukose, Galaktose und Fruktose führen.

Da menschliches Material nicht so gut zugänglich ist, wurden die Untersuchungen an Ratten durchgeführt.

2. Material und Methoden

2,1. Verwendete Substanzen

Glucose-Oxydase (GOD)	C.F.Boehringer, Mannheim
Peroxydase (POD)	C.F.Boehringer, Mannheim
Human-Albumin reinst	Behringerwerke, Marburg/L.
o-Dianisidin p.A.	Fluka AG, Buchs, Schweiz
α -D-Lactose p.A.	Serva, Heidelberg
Saccharose p.A.	Serva, Heidelberg
α -D-Glucose p.A.	Serva, Heidelberg
D-Cellobiose p.A.	Serva, Heidelberg
Maltose p.A.	E. Merck, Darmstadt
Tris (Hydroxymethyl)- aminomethan	C.F.Boehringer, Mannheim
Maleinsäure p.A.	Fluka AG, Buchs, Schweiz
Folin-Ciocalteu-Reagenz	E. Merck, Darmstadt
Kupfer (II)-Sulfat-5- hydrat p.A.	E. Merck, Darmstadt
Kaliumnatriumtartrat p.A.	E. Merck, Darmstadt
Natriumcarbonat p.A.	E. Merck, Darmstadt
Adriblastin ^R	Deutsche Farmitalia, Freiburg/Br.

2,2. Auswahl der Tiere,
Gewinnung von Material

Für die Untersuchungen wurden männliche SPF-Wistar-Ratten, 180 - 200 g schwer, verwendet. (Bezugsquelle: Mus Rattus-AG, 8011 Brunnthal). Es befanden sich je 6 Ratten in einem Käfig, ernährt wurden sie mit Altromin ^R - Trockenfutter und Wasser.

Je 6 Ratten wurden zu bestimmten Zeiten (7.00 Uhr und 19.00 Uhr) durch zervikale Dislokation getötet. Der Dünndarm wurde vom Pylorus getrennt; das Duodenum (3 cm Dünndarm nach dem Pylorus) und ein Teil des oberen Jejunums

(8-13 cm nach dem Pylorus) wurden entfernt und der Länge nach aufgeschlitzt. Nach sorgfältiger Säuberung wurde die Mucosa mit einem Skalpell abgeschabt. Die Mucosapartikel wurden sofort in einer luftdichten Kammer bei -20°C bis zu ihrer Bearbeitung eingefroren. Ein Aktivitätsverlust war dabei nicht zu befürchten (n. Dahlqvist (3)). Für die histologischen Untersuchungen wurden die jeweiligen Darmabschnitte in 10 % Formalin fixiert.

2,3. Art der Behandlung

Nach Erreichen von steady-state-Bedingungen (etwa 14 Tage nach dem Transport) wurde Adriblastin ^R in 3 Serien von je 60 Tieren intraperitoneal appliziert. Die Einzeldosis wurde in 1 ml gelöst.

Adriblastin ^R wurde in folgenden Dosen verabreicht:

1 x 3 mg/kg Körpergewicht
3 x 1 mg/kg Körpergewicht
1 x 9 mg/kg Körpergewicht
Adriblastin ^R

2,4. Bestimmungsmethoden

Die Mucosapartikel wurden in 1,5 ml Aqua bidest. im Glas-homogenisator bei 200 - 300 Upm ca. 30 sec. unter Eiskühlung homogenisiert.

Zur Bestimmung der Disaccharidasen Saccharase, Lactase, Maltase und Cellobiase wurden unterschiedliche Verdünnungen des Homogenats verwendet. Es erwies sich als zweckmäßig, bei der Bestimmung der Saccharase im Verhältnis 1 : 20, der Cellobiase und der Lactase 1 : 10, und der Maltase im Verhältnis 1 : 100 zu verdünnen.

Die Enzyme wurden nach den jeweils angesetzten Substraten benannt, obwohl die jeweiligen Enzyme nicht streng spezifisch nur ein Substrat umsetzen (4). Die von uns benutzte Nomenklatur wird aber allgemein angewandt.

Die Bestimmungsmethode wurde nach Dahlqvist gewählt (5).

Prinzip:

Disaccharid + H₂O $\xrightarrow{\text{Disaccharidase}}$ Glukose + Monosaccharid

Glukose + O₂ + H₂O $\xrightarrow{\text{Glukoseoxydase}}$ Gluconsäure + H₂O₂

H₂O₂ + DH₂ $\xrightarrow{\text{Peroxydase}}$ 2 H₂O + D

DH₂ = reduzierter Farbstoff

D = Farbstoff

Die pro Zeiteinheit gebildete Glukosemenge, gemessen an der Intensitätszunahme des Farbstoffes bei einer Wellenlänge zwischen 430 nm und 480 nm, ist das Maß für die Disaccharidaseaktivität.

Zur Prüfung der Genauigkeit der Glukose-Bestimmung wurden jeweils Eichkurven mit 3 verschiedenen Glukose-Standardlösungen aufgestellt. Die Extinktionen wurden photometrisch bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen.

(Tabelle 1, Abb. -1-).

Glukose-Eichkurve

GLUKOSEEICHKURVE

Glukosemenge in ug	Extinktionen bei 450 nm	
	1	2
20	0,148	0,150
60	0,390	0,395
100	0,605	0,610

Tabelle 1: Extinktionen von 3 verschiedenen Glukose-Standardlösungen (Doppelbestimmungen), gemessen bei 450 nm

Glukose - Eichkurve

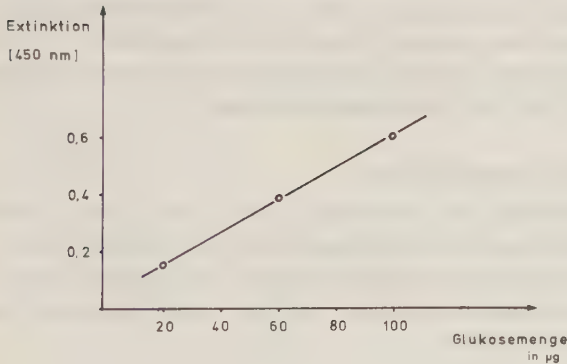


Abb. -1-: Glukose-Eichkurve nach den Werten der
Tabelle 1

Aus den Extinktionen der einzelnen Ansätze und denen der bei jedem Ansatz mitgeführten Glukose-Standards lassen sich die Aktivitäten der Disaccharidasen bestimmen.

Die Aktivitäten wurden auf den Eiweißgehalt der einzelnen Schleimhautproben bezogen.

Die Proteinbestimmung erfolgte nach der von Lowry et al. (15) modifizierte Methode von Folin-Ciocalteu (7). Die große Empfindlichkeit der Methode beruht darauf, daß sich zwei Farbreaktionen gleichzeitig abspielen, einmal die Biuret-Reaktion der Peptid-Bindung mit Kupfer in alkalischer Lösung und zum anderen die Reduktion der Phosphor-Molybdänsäure und der Phosphor-Wolframsäure durch die aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan.

Die Extinktionen wurden bei einer Wellenlänge von 580 nm gemessen.

Zur Prüfung der Meßgenauigkeit wurden zunehmende Mengen einer Eiweiß-Standardlösung eingesetzt und Eichkurven aufgestellt (Tabelle 2, Abb.-2-).

Bezieht man die Aktivitäten auf den Proteingehalt, so lassen sich die gefundenen Werte in internationalen Einheiten pro Gramm Protein (U/g Protein) angeben. Dabei entspricht 1 U der Enzymmenge, die 1 μ Mol Substrat pro Minute bei 25° C umzusetzen vermag.

2,5. Statistische Berechnungen

Die im Regelfall pro Zeitpunkt ermittelten 6 Werte wurden einer einfachen Varianzanalyse unterzogen und auf Homogenität der verschiedenen Zeitpunkte untersucht. Bei Heterogenität wurde der Paarvergleich nach dem Test von Scheffe durchgeführt (21).

Protein-Eichkurve

PROTEINEICHKURVE

Proteinmenge in mg	Extinktionen bei 580 nm	
	1	2
0,05	0,060	0,060
0,1	0,121	0,120
0,15	0,180	0,181
0,2	0,232	0,235
0,25	0,292	0,290

Tabelle 2: Extinktionen steigender Mengen einer Eiweißstandardlösung (Doppelbestimmung), gemessen bei 580 nm.

Protein-Eichkurve

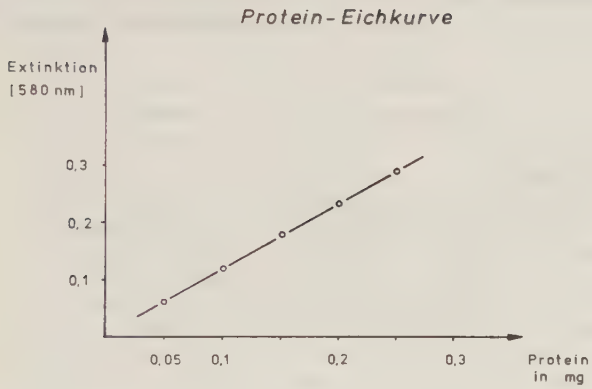


Abb. -2-: Protein-Eichkurve nach den Meßergebnissen
der Tabelle 2

3. Ergebnisse

3,1. Normalwerte

In Vorversuchen fanden sich in den gewählten Darmabschnitten für die Disaccharidasen folgende Normalwerte (Tabelle 3).

	Duodenum	Jejunum
Saccharase	$\bar{x} = 56,5$ $s = 18,7$	$\bar{x} = 127,3$ $s = 22,0$
Lactase	$\bar{x} = 3,7$ $s = 1,6$	$\bar{x} = 22,9$ $s = 8,5$
Maltase	$\bar{x} = 283,8$ $s = 76,5$	$\bar{x} = 430,7$ $s = 51,7$
Cellobiase	$\bar{x} = 1,1$ $s = 0,4$	$\bar{x} = 6,4$ $s = 2,4$

Tabelle 3: Eigene Normalwerte der Disaccharidasen in U/g Protein in Duodenum und Jejunum der Ratte (n = 15).
 $\bar{x}$ = Mittelwert
s = Standardabweichung
n = Anzahl der Tiere

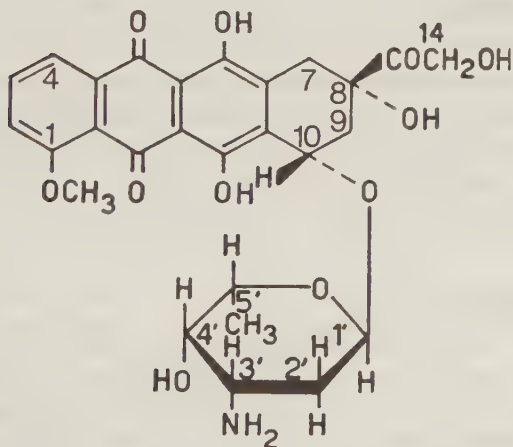
Im oberen Jejunum waren die Aktivitäten aller Disaccharidasen deutlich höher als im Duodenum; die höchsten Aktivitäten wurden für die Maltase verzeichnet, dann folgten Saccharase, Lactase und Cellobiase mit fallenden Werten.

Trotz annähernd gleicher Bedingungen (nur männliche Tiere gleicher Rasse, gleichen Gewichts und Alters, und gleicher Bezugsquelle) wichen die Werte in Tiergruppen, die aus verschiedenen Transporten stammten, von den Normalwerten ab.

3,2. Versuche mit Adriblastin^R

3,2,1. Adriblastin^R, technische Daten

Adriamycin (Adriblastin^R) ist ein zytostatisch wirksames Antibiotikum der Anthracyclin-Reihe.



Sein Molekül besteht aus einer chromophoren Gruppe (Adriamycinon), die glykosidisch mit einer Aminopyranose (Daunosamin) gebunden ist.

Adriblastin^R wird bei soliden und mesenchymalen Tumoren, und bei akuten und chronischen Formen der Leukämie eingesetzt.

Die täglichen Einzeldosen beim Menschen betragen 0,6 mg/kg - 0,8 mg/kg (2 - 3 Tage lang); sie werden i.v. injiziert.

Oberster Grenzwert ist eine Gesamtdosis von 600 mg/m³ Körperoberfläche.

Die LD₅₀ bei Ratten liegt bei i.p. Applikationen bei 9 mg/kg Körpergewicht.

3,2,2. Wirkungsweise von Adriblastin^R

Adriblastin^R dringt rasch in die Zellen ein und wird an nukleäre Strukturen, hauptsächlich an perinukleäres Chromatin gebunden. Dies führt zu einem sofortigen antimitotischen und antimetabolischen Effekt, und zu deutlicher Hemmung der DNS- und RNS-Synthese (Studien von Silvestrini et al.) (22)

3,2,3. Behandlungsart

Nach Applikation von Adriblastin^R sinkt der Blutspiegel in der ersten halben Stunde um 50 %, bleibt aber dann 7 - 10 Tage konstant. Dadurch ergibt sich, daß eine Stoßbehandlung von 2 - 3 Tagen mit injektionsfreien Intervallen von mindestens 10 Tagen ratsam ist. Deshalb wurden auch unsere Tiere mit 3 Stoßbehandlungen von 1 x 9 mg (LD₅₀), 1 x 3 mg und 3 x 1 mg behandelt.

3,3. Makroskopische Aspekte

Die mit 1 x 3 mg/kg und 3 x 1 mg/kg behandelten Ratten zeigten keine makroskopischen Veränderungen. Dagegen waren die Ratten nach 1 x 9 mg/kg schon nach 48 Stunden deutlich mitgenommen. Nach 72 Stunden waren 3 Ratten tot, alle anderen hatten dünnflüssige Diarrhoen. Nach 96 Stunden waren weitere 14 Ratten verendet, die übrigen erholten sich langsam. Insgesamt waren nach 120 Stunden 21 Tiere tot.

Nach 3 x 1 mg/kg war der Darm makroskopisch normal, er zeigte lediglich nach 3 Tagen geringe Entzündungszeichen, die sich aber innerhalb von 24 Stunden zurückbildeten.

48 Stunden nach 1 x 9 mg/kg war der Darm schon massiv entzündet, weitere 48 Stunden danach war die Schleimhaut stark reduziert, es konnten zu dieser Zeit kaum ausreichende Schleimhautproben zur Untersuchung gewonnen werden. Einige Tiere aber waren anscheinend resistenter gegen diese hohe Dosis, bei ihnen gab es kaum entzündlich veränderte Schleimhäute.

Nach 120 Stunden war die Schleimhaut gut erholt.

3,4. Histologische Veränderungen

Die ersten histologischen Zeichen einer zytostatischen Schädigung gab es schon nach 24 Stunden. Betroffen waren Kerne und Zytoplasma der Zellen der Regenerationszone des Kryptengrundes, vor allem bei der 9 mg/kg Dosis. Degenerative Vorgänge, im Sinn einer trüben Schwellung, vakuoliger und hyaliner Degeneration mit Zellgrößenzunahme herrschten vor. Man sah Zeichen der Kernschädigung wie Kernpyknosen oder noch weitaus häufiger Karyorrhexisfiguren.

Durch die Größenzunahme der Zellen kam es zu einer Zuschwellung der Kryptenlichtung.

Nach 48 Stunden gab es teilweise Erosionen an den Zottenspitzen. Die Zotten selbst waren durch Hyperämie der Gefäße, Ödem im Stroma und durch rundzellige Infiltrationen verbreitert.

1 Tag später waren sehr viele Zotten in niedrige und plumpe Schleimhautfalten umgewandelt. Dadurch schienen die Lichtungen weiter zu werden.

Die Becherzellen in den Krypten waren ebenfalls betroffen und ließen sich mit der PAS-Färbung kaum noch anfärben. Dagegen waren die Becherzellen im Bereich der Zottenspitzen unauffällig, so daß sich der Eindruck einer zonalen Gliederung ergab.

Die geschädigten Epithelien im Kryptengrund waren inzwischen abgestoßen.

Nach etwa 6 Tagen zeigten die Zotten wieder ihr ursprüngliches schlankes Relief.

Morphologische Veränderungen waren lichtmikroskopisch nicht mehr nachzuweisen.

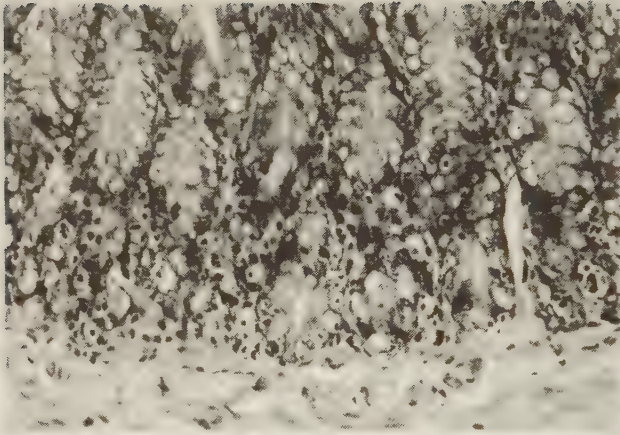


Abb. -3a-: Histologischer Schnitt der Duodenalschleimhaut der Ratte 24 Stunden nach 1 x 9 mg/kg Adriblastin^R. Zahlreiche Karyorrhexisfiguren und Kernpyknosen in den Kryptenepithelien, außerdem degenerative Zytoplasmaveränderungen.

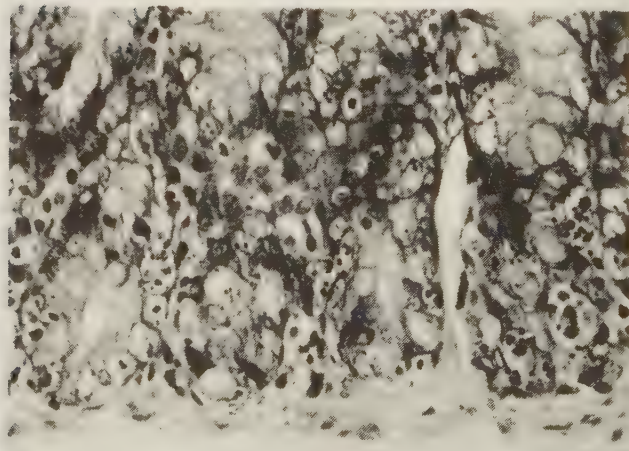


Abb. -3b-: Detailvergrößerung der Abb. -3a-. Die Veränderungen vieler Zellkerne sind noch deutlicher zu erkennen.

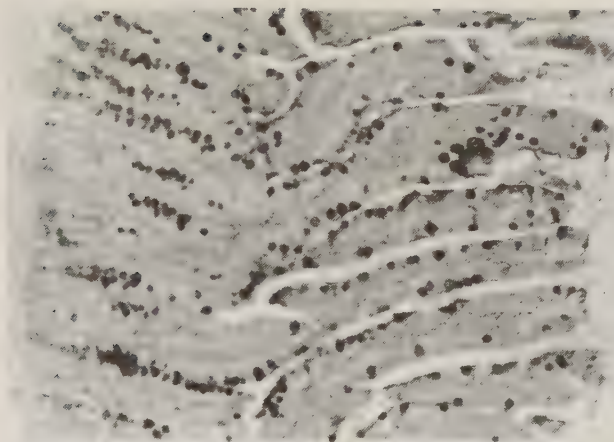


Abb. -4a-: Histologischer Schnitt der Duodenalschleimhaut der Ratte ohne Vorbehandlung.

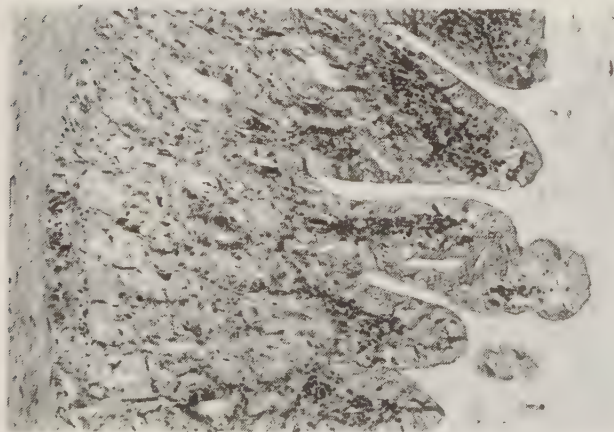


Abb. -4b-: Histologischer Schnitt der Duodenalschleimhaut der Ratte 48 Stunden nach 1 x 9 mg/kg Adriablastin^R. Verkürzung, Verbreiterung und Verplumpung der Zotten. Degenerative Epithelveränderungen. Reichlich Rundzellen.

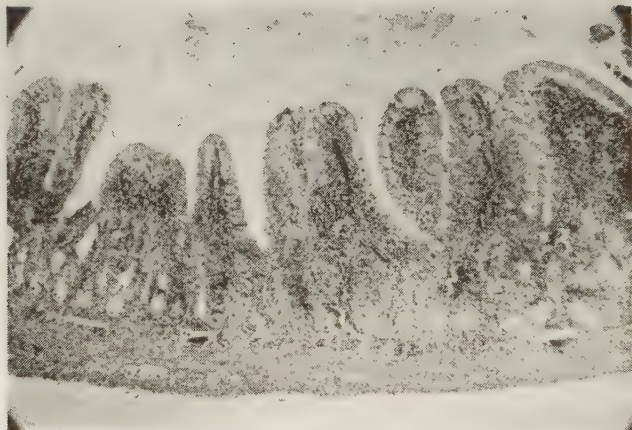


Abb. -4c-: Histologischer Schnitt der Duodenalschleimhaut der Ratte 72 Stunden nach 1 x 9 mg/kg Adriblastin^R.

Deutliche Verkürzung, Verbreiterung und Verplumpung der Zotten. Dichte Rundzellinfiltration im Zottenstroma.

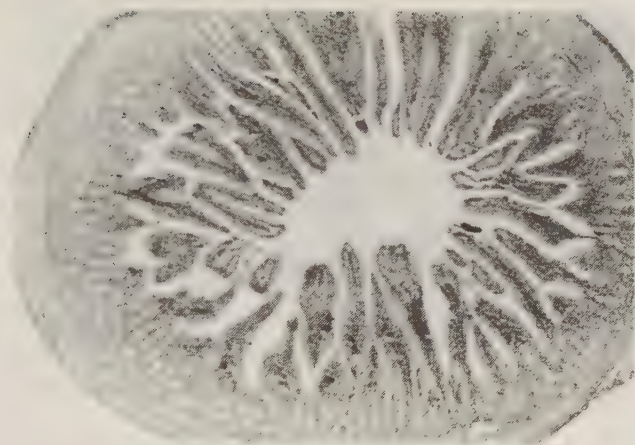


Abb. -5a-: Histologischer Schnitt der Duodenalschleimhaut der Ratte ohne Vorbehandlung.

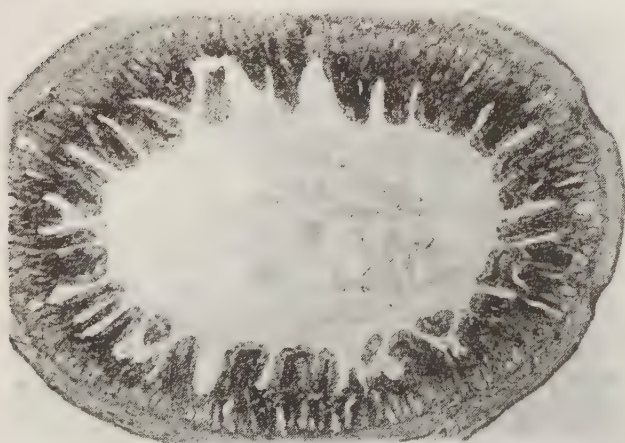


Abb. -5b-: Histologischer Schnitt der Duodenalschleimhaut der Ratte 72 Stunden nach 1 x 9 mg/kg Adriablastin^R. Durch die Verkürzung, Verbreiterung und Verplumpung der Zotten ist die Lichtung weiter.

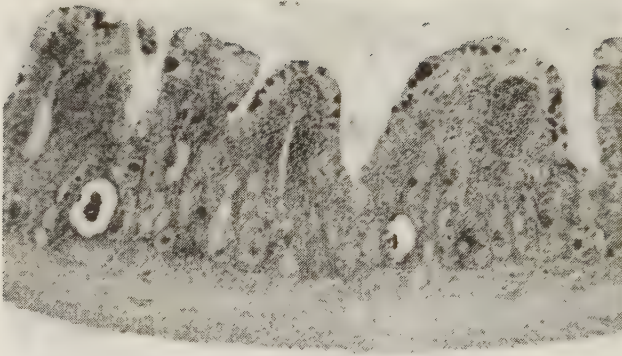


Abb. -6-: Histologischer Schnitt der Duodenalschleimhaut der Ratte 72 Stunden nach 1 x 9 mg/kg Adriblastin^R. PAS-Färbung.

Die Becherzellen in den Krypten sind kaum mehr nachweisbar, auf den Zottenspitzen dagegen noch weitgehend unauffällig.

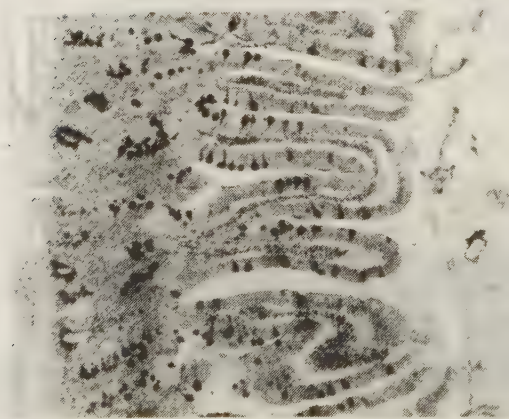


Abb. -7-: Histologischer Schnitt durch das Duodenum der Ratte 6 Tage nach 1 x 9 mg/kg Adriblastin^R: Vollständige morphologische Restitution.

3,5. Verhalten der Disaccharidasen

Bei einer Dosierung von 3 x 1 mg/kg Adriblastin^R sanken die Disaccharidaseaktivitäten nur geringfügig und statistisch nicht signifikant ab. Nach 72 Stunden stiegen die Aktivitäten wieder an, und erreichten 24 Stunden später im Jejunum ihr Maximum, während im Duodenum das Maximum erst nach einem weiteren Tag erreicht war.

Bis auf die Cellobiase lagen hier die Aktivitäten über den Ausgangswerten. Darauf folgte eine Reduktion, die bei 192 Stunden von einem Aktivitätengipfel unterbrochen wurde.

Noch 14 Tage nach Versuchsbeginn lagen die Werte unter den Ausgangswerten.

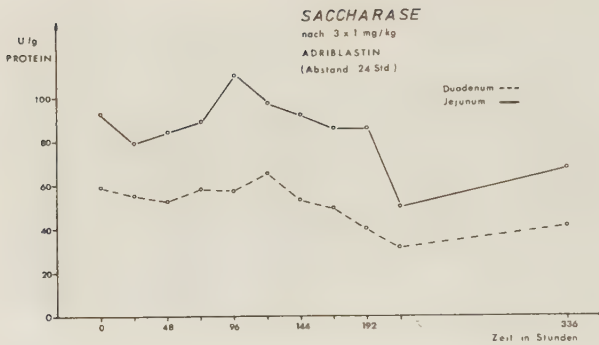


Abb. -8-: Saccharase-Aktivitäten in der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 3 x 1 mg/kg Adriblastin^R im Abstand von jeweils 24 Stunden.
Mediane von jeweils 6 Meßwerten.

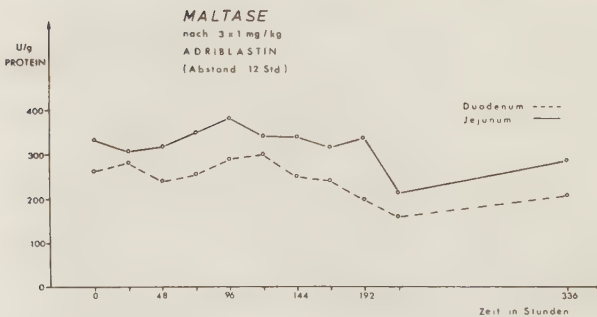


Abb. -9-: Maltase-Aktivitäten in der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 3 x 1 mg/kg Adriblastin^R im Abstand von jeweils 24 Stunden.
Mediane von jeweils 6 Meßwerten.

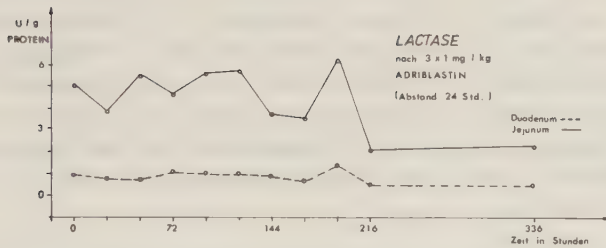


Abb. -10-: Lactase-Aktivitäten in der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 3 x 1 mg/kg Adriblastin^R im Abstand von jeweils 24 Stunden.
Mediane von jeweils 6 Meßwerten.

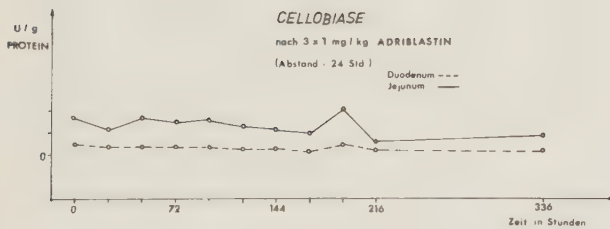


Abb. -11-: Cellobiase-Aktivitäten in der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 3 x 1 mg/kg Adriblastin^R im Abstand von jeweils 24 Stunden.
Mediane von jeweils 6 Meßwerten.

Nach 1 x 3 mg/kg Adriblastin^R kam es zu einem Absinken aller Disaccharidase-Aktivitäten. Saccharase und Maltase gingen parallel, sowohl im Duodenum als auch im Jejunum; in den ersten 48 Stunden (Duodenum) - 72 Stunden (Jejunum) sanken sie, 2-3 Tage später war ein Aktivitätengipfel zu verzeichnen (im Duodenum wieder einen Tag später als im Jejunum). Dann sanken sie erneut bis zum 6. bzw. 8. Tag und stiegen von da ab kontinuierlich bis zum Versuchsende am 12. Tag. Hier lagen die Werte höher als zu Versuchsbeginn.

Auch die Lactase und Cellobiase deckten sich in ihrem Verlauf. Hier kam es zu einem Anstieg in den ersten 24 Stunden, einem 1-tägigen Abfall und Wiederansteigen. Am 3. Tag fielen die Werte. Entsprechend der Saccharase und Maltase stiegen auch die Cellobiase und Lactase-Aktivitäten ab 6. bzw. 8. Tag kontinuierlich an, um bei Versuchsende über den Ausgangswerten zu liegen.

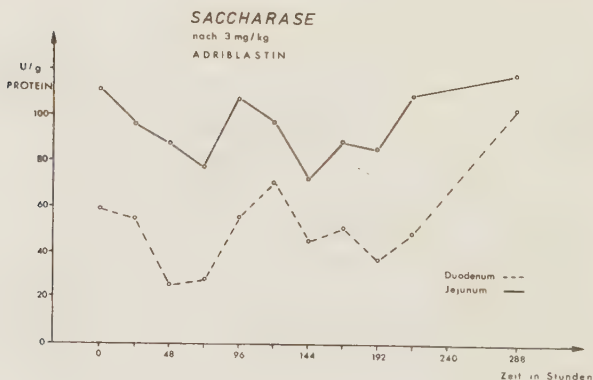


Abb. -12-: Saccharase-Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1 x 3 mg/kg Adriblastin^R.
Mediane von jeweils 6 Einzelwerten.

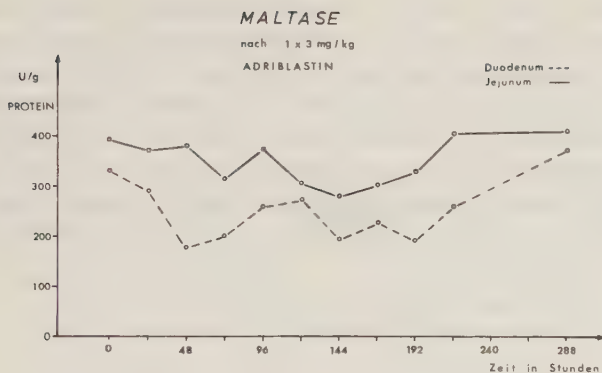


Abb. -13-: Maltase-Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1 x 3 mg/kg Adiriblastin^R.
Mediane von jeweils 6 Einzelwerten.

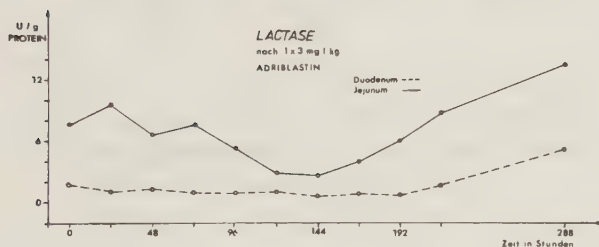


Abb. -14-: Lactase-Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1 x 3 mg/kg Adiriblastin^R.
Mediane von jeweils 6 Einzelwerten.

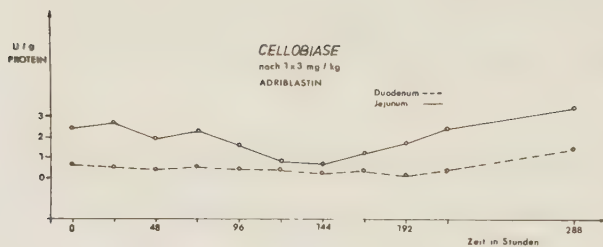


Abb. -15-: Cellobiase-Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1 x 3 mg/kg Adriblastin^R.
Mediane von jeweils 6 Einzelwerten.

48 Stunden nach 1 x 9 mg/kg waren alle Aktivitäten reduziert, nach 72 Stunden statistisch signifikant reduziert. In den ersten 24 Stunden dagegen gab es einen leichten Anstieg der Aktivitäten der Maltase und Saccharase im Jejunum, und der Lactase im Duodenum. Die tiefsten Werte waren nach 72 - 96 Stunden für die Saccharase und Maltase, und nach 72 - 120 Stunden für die Lactase und Cellobiase zu finden. Danach stiegen die Werte, lagen aber am 7. Tag bei Versuchsende noch deutlich unter Ausgangsniveau.



Abb. -16-: Saccharase-Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1 x 9 mg/kg Adriablastin^R.
Mediane von jeweils 6 Meßwerten.

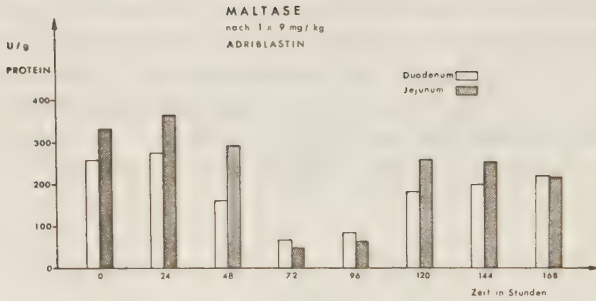


Abb. -17-: Maltase-Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1 x 9 mg/kg Adiriblastin^R.
Mediane von jeweils 6 Meßwerten.

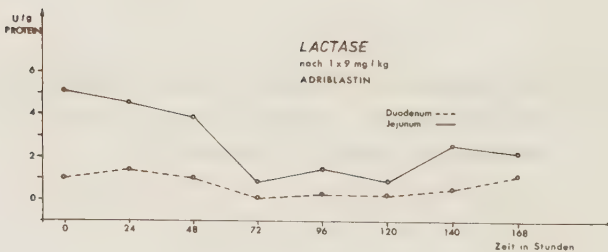


Abb. -18-: Lactase-Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1 x 9 mg/kg Adiriblastin^R.
Mediane von jeweils 6 Meßwerten.

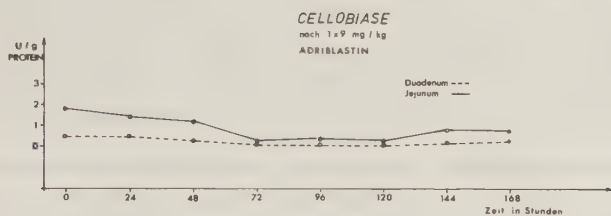


Abb. -19-: Cellobiase-Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut
der Ratte nach 1 x 9 mg/kg Adriblastin^R.
Mediane von jeweils 6 Meßwerten.

4. Diskussion

4,1. Morphologie und Zellerneuerung

Die Schleimhaut des Dünndarms besteht aus Muskularis mucosae, Lamina propria und der Lamina epithelialis; sie bildet Krypten und Villi, welche von einem einschichtigen Zylinderepithel bedeckt sind, das die Microvilli trägt. Die Microvilli werden von einer Plasmamembran eingehüllt, auf der die Glycocalyx aufgelagert ist. In dieser polysaccharidreichen Schicht befinden sich die Disaccharidasen (14).

Die Zellerneuerung erfolgt nur in den Krypten. Die Kryptenzellen allein sind als undifferenzierte Zellen in der Lage, sich zu teilen. Die Tochterzellen wandern durch den Kryptenhals und ersetzen kontinuierlich das Zottenepithel (6). Sobald die Epithelien die Krypte verlassen haben, verlieren sie ihre Teilungsfähigkeit. Es kommt gleichzeitig zur Differenzierung mit Nachweis der für die Funktion wichtigen Disaccharidasen. Da die Enzyme histochemisch darstellbar sind, kann man genau die Zone der differenzierten Zellen von der Regenerationszone unterscheiden.

4,2. Veränderungen der Disaccharidasen unter Adriblastin^R

In den eigenen Versuchen kam es unter geeigneter Dosierung zu einem Aktivitätsabfall der Disaccharidasen. Meist setzte der Abfall in den ersten 24 Stunden ein, zu einem Zeitpunkt, an dem sich ein Funktionsausfall noch nicht bemerkbar machen würde, wenn Adriblastin^R nur einen antiproliferativen Effekt auf die teilungsfähigen Kryptenzellen ausüben würde. Da die Zellwanderung vom Kryptengrund bis zur Zottenspitze bei der Ratte ca. 48 Stunden dauert (12) (18), (beim Menschen 5 - 7 Tage) (16), müßte sich nach der Applikation von Adriblastin^R, das die Proliferation in der Regenerationszone hemmt und entsprechend den Zellnachschub verhindert, der Funktionsausfall erst nach 48 Stunden bemerkbar machen. Vorher sind noch genügend ausdifferenzierte Epithelien zur Aufrechterhaltung der Funktion vorhanden. Diese werden als nicht-teilungsfähige Zellen auch nicht von Adriblastin^R geschädigt.

Daraus ergibt es sich, daß innerhalb der ersten 24 Stunden - 48 Stunden andere Faktoren den Funktionsabfall bewirken.

Möglicherweise kann ein direkter toxischer Effekt des untersuchten Zytostatikums auf die Enzyme das rasche Einsetzen des Aktivitätenabfalls erklären. Der bisher für das Colchizin angenommene spezifische Wirkungsmechanismus auf die Disaccharidasen ist anscheinend ein für alle Zytostatika allgemein gültiges Prinzip (10). Diese direkte Schädigung ist bei Adriblastin^R aber nicht durch Dosiserhöhung steigerbar. So zog eine Steigerung von 3 mg/kg auf 9 mg/kg keinen stärkeren Anfangsabfall der Disaccharidase-Aktivitäten nach sich.

Der nach 48 Stunden (Dauer der Zellwanderung vom Kryptengrund zur Zottenspitze) nach einem Zwischenanstieg erneut einsetzende Aktivitätenabfall ist durch eine Hemmung der Zellproliferation im Kryptengrund durch den Eingriff des Adriblastin^R in die DNS- und RNS-Synthese zu verstehen.

Bei hoher Dosierung wird die Zellneubildung eine Zeitlang unterbrochen. Das physiologische Gleichgewicht zwischen Zell-Neubildung, -Wanderung und -Verlust, ist dann zugunsten des Zellverlustes verschoben. Es kommt zu einem Verlust der funktionstüchtigen, ausdifferenzierten Epithelien, der ein entsprechender Disaccharidasenabfall parallel geht.

Die Steilheit dieses Abfalls ist nun von der Dosishöhe abhängig. Während nach 9 mg/kg und nach 72 Stunden - 96 Stunden eine statistische Signifikanz nachzuweisen war, waren die Werte nach den anderen beiden Dosierungen zwar abgesunken, jedoch nicht statistisch signifikant. Besonders lang zog sich der relativ mäßige Abfall bei der 3 x 1 mg/kg Applikation hin. Erst 9 Tage nach Versuchsbeginn wurden die niedrigsten Werte registriert. Bemerkenswert ist auch, daß sich bei dieser niedrigen Dosis die Disaccharidasen nur langsam erholten. So lagen die Werte am 14. Tag nach Versuchsbeginn immer noch unter den Ausgangswerten.

Bei 24-stündiger Applikationsweise kommt es in relativ kurzen Abständen zur Störung der Zellproliferation. Da es bei der Ratte 48 Stunden dauert, bis die Epithelien an ihren Wirkungsort gelangen, trifft bei 24-stündiger Anwendungsweise jede neue Adriblastin^R-Dosis eine vorgeschädigte Schleimhaut. Durch diese Summation kommt es zum Abfall der Disaccharidase-Aktivitäten. Es hat also nicht nur die Dosishöhe einen Einfluß auf die Aktivitäten, sondern auch das Intervall von Einzelapplikationen.

Bei den Untersuchungen fiel auch auf, daß die Tiere recht unterschiedlich auf Adriblastin^R reagierten. Die unterschiedliche Empfindlichkeit war besonders deutlich bei der hohen Dosis, die Standardabweichungen der Werte waren bei der höheren Dosierung besonders hoch.

Hinzu kam noch, daß die geschädigten Tiere weniger Nahrung zu sich nahmen, wodurch ein zusätzlicher Abfall der Disaccharidase-Aktivitäten bewirkt wurde. (2, 11, 17).

Nach Applikation von 1 x 9 mg/kg Adriblastin^R, einer sehr hohen Dosis, kam es zu einem relativ raschen Wiederaufstieg der Aktivitäten. Möglicherweise ist dieser Effekt dadurch zu erklären, daß ein großer Teil der Tiere vor Versuchsende starb, und so eine Auswahl resistenterer Tiere zur Auswertung gelangte.

Unsere Ergebnisse der Adriblastin^R-Behandlung zeigen Parallelen mit einer Arbeit von Robinson et al., der sowohl histologisch als auch funktionell die Wirkung von Methotrexat^R auf den Rattendarm untersuchte. Unter einer kleinen Dosis von Methotrexat^R (6 mg/kg), unserer niedrigsten Dosis entsprechend, kam es zu einer mäßigen, aber progressiven Minderung der Absorptionsfähigkeit von Aminosäuren.

Anders verhält es sich bei einer subletalen Dosis (40 mg/kg) Methotrexat^R, entsprechend unserer LD₅₀. 6 Stunden nach Applikation fand sich eine signifikante Steigerung der Absorption, nach 24 Stunden ergaben sich gleiche Werte wie am Beginn, aber 48 Stunden und 96 Stunden später deutliche Aktivitätenminderungen. Nach weiteren 2 Tagen lagen die Werte schon wieder höher und hatten nach 8 - 15 Tagen wieder den Ausgangswert erreicht (20).

4,3. Histologische Veränderungen der Schleimhaut unter Adri-
blastin^R und ihre funktionelle Bedeutung

Die von uns gefundenen histologischen Veränderungen unter zytostatischer Behandlung decken sich mit den Angaben der einschlägigen Literatur. Auch bei Robinson (20) traten nach 40 mg/kg Methotrexat^R schwere morphologische Veränderungen an der Darmschleimhaut der Ratte auf. Nach 24 Stunden fanden sich die gleichen entzündlichen und degenerativen Vorgänge, wie wir sie beschrieben haben.

Er betont auch, daß diese Vorgänge auf die Schleimhaut beschränkt bleiben. Nach 8 Tagen ist bei ihm das histologische Bild wieder normal.

Insgesamt kommt es bei unserer LD50 zu den gleichen histologischen, zeitlich übereinstimmenden Veränderungen.

Wichtig ist nun, daß die Funktion nicht mit dem histologischen Bild korreliert. Während wir schon nach 24 Stunden schwere histologische Schäden sahen, ist doch die Funktion zunächst noch erhalten bzw. nur mäßig verringert. (Sowohl bei Robinson als auch bei eigenen Versuchen.) Die Darmmukosa hat also noch erhebliche Reserven (20).

8 Tage nach der Verabreichung der hohen Methotrexat^R-Dosis ließen sich keine morphologischen Schäden mehr nachweisen. Dennoch war die Darmfunktion noch über Tage eingeschränkt, ähnlich wie wir sie nach der Anwendung von Adriblastin^R beobachten konnten. In weiteren Versuchen, wo Morphologie und Funktion nebeneinander geprüft wurden, fanden sich verminderte Transportkapazitäten für verschiedene Substrate: Eine verminderte Fettabsorption nach Aminopterin (8),(19), (23), (25) und Cyclophosphamid (1), eine verminderte Glukoseabsorption nach 5 Fluorouracil (24) oder Colchizin (13) und andere.

Die Untersuchungen mit Adriblastin^R haben gezeigt, daß schon bei relativ niedrigen Dosierungen die Disaccharidase-Aktivitäten in der Dünndarmschleimhaut der Ratte zurückgehen.

Bei höheren Dosierungen kommt es neben morphologischen Veränderungen der Darmmukosa zu einem beachtlichen Abfall der Aktivitäten, die nach einer Einzeldosis auch nach morphologischer Restitution noch über Tage vermindert sein können.

5. Zusammenfassung

Zytostatika hemmen die Tumorzellproliferation und den Ablauf von Immunreaktionen. Diesen erwünschten Wirkungen stehen viele unerwünschte Nebenwirkungen gegenüber. Von besonderer Bedeutung ist die Schädigung des Magen-Darm-Traktes.

In der vorliegenden Arbeit wurden im Tierexperiment die Auswirkungen von Adriblastin^R auf die Disaccharidase-Aktivitäten untersucht. Disaccharidasen sind deswegen so bedeutsam, weil sie in Koppelung mit dem Transportsystem eine zentrale Stellung bei der Spaltung und Absorption von Zuckern haben.

Bei niedriger Dosierung wird eine Reduktion der Enzyme ohne erkennbare morphologische Veränderungen der Mucosa-Zellen beobachtet, bei höheren Dosierungen kommt es zu schweren morphologischen Schäden und einem deutlichen Absinken der Disaccharidase-Aktivitäten. Auch nach morphologischer Restitution sind die Aktivitäten noch über Tage vermindert.

Bei Langzeitbehandlungen mit kleinen Dosen ist das Applikationsintervall von Bedeutung. Bei relativ kurzen Abständen kommt es durch Summations-Effekt zu einem Aktivitäten-Abfall.

Überträgt man die Ergebnisse auf die Verhältnisse bei zytostatisch behandelten Patienten, dann sollte mehr als bisher an die Möglichkeit einer therapeutisch bedingten Disaccharid-Malabsorption gedacht werden.

6. Literatur

1. Altenbrunn, H.-J., Georgi, P., Berndt, H., Bohn, H.,
Ch. Pospisil:

Die Prüfung der Fettresorption mit ^{131}J Triolein bei
Patienten mit malignen Tumoren nach Cyclophosphamid-
und Methotrexattherapie.

In: Hoffmann, G.: Radioisotope in der Gastroenterologie
Schattauer, Stuttgart 1967

2. Blair, D.G.R., Yakimets, W., J. Tuba:

Rat intestinal sucrase.

II. Effect of rats age and sex and of diet on sucrase activity.
Canad. J. Biochem. 203 (1963), 947

3. Dahlqvist, A.:

Method for assay of intestinal disaccharidases.

Anal. Biochem. 7 (1964), 18

4. Dahlqvist, A.:

Disaccharidasen des Menschen. Biochemie und Funktion.

In: Rommel, K., P.H. Clodi: Biochemische und klinische
Aspekte der Zuckerabsorption
Schattauer, Stuttgart, 1970

5. Dahlqvist, A.:

Assay of intestinal disaccharidases.

Anal. Biochem. 22 (1968), 99

6. Eder M.:

Zellerneuerung im Magen-Darm-Trakt

Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path. 50 (1966), 75

7. Folin, O., V. Ciocalteu:

On tyrosine and tryptophane determinations in proteins.

J. Biol. Chem. 73 (1972), 627

8. Fromm, H., J.B. Rodgers jr.:

Effect of aminoperin on lipid absorption: depression of
lipid-reesterifying enzymes.

Am. J. Physiol. 221 (1971), 998

9. Hartwich, G.:
Zytostatika-Therapie. Erwünschte und unerwünschte Wirkungen.
Fortschr. Med. 91 (1973), 1218

10. Herbst, J.J., Hurwitz, R., Sunshine, P., N. Kretschmer:
Effect of colchicine on intestinal disaccharidases:
Correlation with biochemical aspects of cellular renewal.
J. Clin. Invest. 49 (1970), 530

11. Knudsen, K.B., Bradley, E.M., Lecocq, F.R., Bellamy, H.M., J.D. Welsh:
Effect of fasting and refeeding on the histology and
disaccharidase activity of the human intestine.
Gastroenterology 55 (1968), 46

12. Leblond, C.P., Messier, B., Kopriwa:
Thymidine-H3 as a tool of the investigation of the renewal
of cell populations.
Lab. invest. 8 (1956), 296

13. Levin, R.J.:
Effect of colchicine on intestinal function in the rat.
Gut 7. (1966), 250

14. Lojdja, Z.:
Histochemie der Disaccharidasen und anderer Enzyme im
Bürstensaum des Darms.
In: Rommel, K., P.H. Clodi: Biochemische und klinische
Aspekte der Zuckerabsorption.
Schattauer, Stuttgart 1970

15. Lowry, O.H., Rosebrought, N.J. Farr, A.L., R.J. Randall
Protein measurement with the Folin-Phenol-reagent
J. Biol. Chem. (1951), 265

16. Mc Donald, W.C. Trier, J.S., N.B. Everett:
Cell proliferation and migration in the stomach, duodenum,
and rectum of man.
Radioautographic studies.
Gastroenterology 46 (1964), 405
17. Mc Neill, L.K., J.R. Hamilton:
The effect of fasting on disaccharidase activity in the
rat small intestine.
Pediatrics 47 (1971), 65
18. Quastler, H., F.G. Sherman:
Cell population kinetics in the intestine epithelium of
the mouse.
Exp. Cell. Res. 17 (1959), 420
19. Redgrave, T.G. W.J. Sommonds:
Effect of aminopterin on the absorption of fat into the
lymph of unaesthetized rats:
The role of altered enzyme activity in the intestinal mucosa.
Gastroenterology 53 (1967), 547
20. Robinson, J.W.L., Antinioli, J.A., A. Vannotti:
The effect of oral methotrexate on the rat intestine.
Biochem. Pharmacol. 15 (1966), 1479
21. Sachs, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1972
22. Silvestrini, R., Gambarucci, C., T. Dasdia:
Attività biologica dell' Adriamicina "in vitro".
Tumori, 56 (1970), 137
23. Valdivieso, V.D., A.D. Schwabe:
Alteration of intestinal epithelial function and medium
chain fat absorption.
Clin. Res. 13 (1965), 98

24. White, R.S., Fuqua, W.B., B. O'Neill jr.:

The effect of S-fluorouracil on small bowel mucosa.

J. Surg. Oncol. 3 (1971), 501

25. Wynn - Williams, A.:

Light- and electron-microscope studies of the effect of 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin) on the mucous membrane of the small intestine of the rat.

Gut 2 (1961), 346

7. Tabellarischer Anhang

Zeit in Stunden		Disaccharidasen			
		Saccharase	Lactase	Maltase	Cellobiase
0	$\bar{X}$ s	58,9 18,1	1,0 0,4	263,7 46,4	0,5 0,2
24	$\bar{X}$ s	57,8 15,0	0,8 0,8	268,0 70,1	0,4 0,4
48	$\bar{X}$ s	50,5 15,8	0,8 0,6	219,2 59,8	0,4 0,2
72	$\bar{X}$ s	59,1 8,0	1,1 0,7	279,7 73,0	0,4 0,2
96	$\bar{X}$ s	57,4 8,4	1,0 0,4	286,3 33,1	0,4 0,2
120	$\bar{X}$ s	65,6 7,2	1,0 0,4	286,3 40,2	0,4 0,2
144	$\bar{X}$ s	54,2 9,5	0,9 0,4	254,8 40,8	0,3 0,2
168	$\bar{X}$ s	49,3 10,8	0,7 0,4	233,1 56,1	0,2 0,1
192	$\bar{X}$ s	40,3 3,7	1,4 0,4	203,5 20,9	0,5 0,1
216	$\bar{X}$ s	36,7 12,1	0,5 0,3	171,1 47,5	0,2 0,2
336	$\bar{X}$ s	39,4 15,2	0,5 0,2	178,1 70,0	0,2 0,1

Tabelle 3 :

Disaccharidasen der Duodenalschleimhaut der Ratte nach
3 x 1 mg/kg Adriblastin^R.

$\bar{X}$ = Mittelwert von jeweils 6 Einzelwerten

s = Standardabweichung

+ = statistisch signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (p=0, 01)

++ = auffälliger Unterschied (p=0,05)

Zeit in Stunden		Disaccharidasen			
		Saccharase	Lactase	Maltase	Cellobiase
0	$\bar{X}$	92,8	5,1	334,4	1,7
	s	13,4	2,0	17,3	0,7
24	$\bar{X}$	79,6	3,9	295,1	1,2
	s	11,6	1,8	34,9	0,5
48	$\bar{X}$	93,5	5,6	315,1	1,7
	s	13,9	2,0	59,0	0,6
72	$\bar{X}$	90,0	4,7	345,3	1,5
	s	13,9	1,1	17,1	0,3
96	$\bar{X}$	107,5	5,7	373,8	1,6
	s	17,0	2,5	76,9	0,8
120	$\bar{X}$	97,0	5,8	341,8	1,3
	s	30,3	1,1	42,1	0,6
144	$\bar{X}$	89,8	3,8	320,2	1,2
	s	21,0	1,1	74,8	0,3
168	$\bar{X}$	87,0	3,6	317,9	1,0
	s	12,9	0,6	23,8	0,3
192	$\bar{X}$	93,1	6,3	336,0	2,1
	s	17,2	2,5	46,9	0,7
216	$\bar{X}$	56,9	2,1	233,8	0,6
	s	12,7	0,9	48,8	0,2
336	$\bar{X}$	68,1	2,3	265,2	0,9
	s	11,3	0,9	37,3	0,3

Tabelle 4:

Disaccharidasen der Jejunal Schleimhaut der Ratte nach

3 x 1 mg/kg Adriblastin^R.

$\bar{X}$ = Mittelwert von jeweils 6 Einzelwerten

s = Standardabweichung

+ = statistisch signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (p=0,01)

++ = auffälliger Unterschied (p=0,05)

Zeit in Stunden		Disaccharidasen			
		Saccharase	Lactase	Maltase	Cellobiase
0	$\bar{X}$	59,7	1,7	330,4	0,6
	s	10,4	0,6	39,2	0,3
24	$\bar{X}$	55,3	1,0	290,2	0,5
	s	14,6	0,7	41,1	0,1
48	$\bar{X}$	27,8	1,2	167,7 ⁺	0,4
	s	5,2	0,4	18,5	0,2
72	$\bar{X}$	33,2	0,9	211,9	0,5
	s	13,0	0,7	50,1	0,2
96	$\bar{X}$	54,3	0,9	250,3	0,4
	s	16,8	0,5	83,9	0,3
120	$\bar{X}$	70,1	1,0	291,0	0,4
	s	6,5	0,2	35,7	0,1
144	$\bar{X}$	46,8	0,5	204,3	0,2
	s	3,9	0,4	26,9	0,2
168	$\bar{X}$	45,1	0,7	229,0	0,3
	s	18,6	0,5	57,5	0,1
192	$\bar{X}$	37,6	0,6	188,0 ⁺	0,1
	s	4,7	0,4	31,6	0,1
216	$\bar{X}$	61,0	1,6	280,2	0,4
	s	23,0	1,2	67,4	0,3
288	$\bar{X}$	104,9 ⁺	5,2 ⁺	375,0	1,4 ⁺
	s	14,9	2,5	73,1	0,7

Tabelle 5:

Disaccharidasen der Duodenalschleimhaut der Ratte nach
1 x 3 mg/kg Adriblastin^R.

$\bar{X}$ = Mittelwert von jeweils 6 Einzelwerten

s = Standardabweichung

+ = statistisch signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (p=0,01)

++ = auffälliger Unterschied (p=0,05)

Zeit in Stunden		Disaccharidasen			
		Saccharase	Lactase	Maltase	Cellobiase
0	$\bar{X}$	108,5	7,6	389,4	2,4
	s	10,5	1,1	19,1	0,3
24	$\bar{X}$	96,4	9,5	366,1	2,7
	s	32,4	3,1	53,9	0,9
48	$\bar{X}$	87,9	6,6	380,3	1,9
	s	12,8	1,8	44,4	0,6
72	$\bar{X}$	77,3	7,5	329,0	3,3
	s	13,9	2,1	35,4	0,5
	$\bar{X}$	105,9	5,2	385,2	1,6
	s	14,6	2,0	58,1	0,6
120	$\bar{X}$	90,6	2,7	318,9	0,8
	s	14,2	1,5	61,8	0,5
144	$\bar{X}$	70,6	2,5	280,3	0,7 ⁺⁺
	s	6,5	0,5	21,1	0,2
168	$\bar{X}$	86,6	3,9	300,1	1,2
	s	11,4	1,5	53,6	0,5
192	$\bar{X}$	88,5	6,0	333,4	1,7
	s	11,2	1,2	30,7	0,4
216	$\bar{X}$	108,8	8,7	389,3	2,4
	s	13,8	3,1	53,1	1,0
288	$\bar{X}$	117,8	13,5 ⁺⁺	419,3	3,4
	s	9,7	3,4	58,8	1,0

Tabelle 6:

Disaccharidasen der Jejunal Schleimhaut der Ratte nach
1 x 3 mg/kg Adriblastin^R.

$\bar{X}$ = Mittelwert von jeweils 6 Einzelwerten

s = Standardabweichung

+ = statistisch signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (p=0,01)

++ = auffälliger Unterschied (p=0,05)

Zeit in Stunden		Disaccharidasen			
		Saccharase	Lactase	Maltase	Cellobiase
0	$\bar{X}$	58,9	1,0	263,7	0,5
	s	18,1	0,4	46,4	0,2
24	$\bar{X}$	53,9	1,4	252,0	0,5
	s	12,6	1,1	59,0	0,3
48	$\bar{X}$	28,1	1,0	170,3	0,3
	s	12,3	0,6	44,6	0,1
72	$\bar{X}$	10,0 ⁺	0,1	80,3 ⁺	0,1
	s	12,1	0,2	54,3	0,1
96	$\bar{X}$	19,2 ⁺⁺	0,3	107,0 ⁺⁺	0,1
	s	23,0	0,5	112,0	0,2
120	$\bar{X}$	30,9	0,2	170,1	0,1
	s	24,3	0,2	77,9	0,1
144	$\bar{X}$	24,1	0,5	188,3	0,2
	s	14,5	0,4	59,1	0,3
168	$\bar{X}$	52,0	1,1	240,1	0,3
	s	6,1	0,5	49,1	0,2

Tabelle 7:

Disaccharidasen der Duodenalschleimhaut der Ratte nach

1 x 9 mg/kg Adriblastin^R

$\bar{X}$ = Mittelwert von jeweils 6 Einzelwerten

s = Standardabweichung

+ = statistisch signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (p=0,01)

++ = auffälliger Unterschied (p=0,05)

Zeit in Stunden		Disaccharidasen			
		Saccharase	Lactase	Maltase	Cellobiase
0	$\bar{X}$	92,8	5,1	334,4	1,8
	s	13,4	2,0	17,3	0,6
24	$\bar{X}$	104,3	4,6	366,3	1,4
	s	29,8	1,9	77,8	0,5
48	$\bar{X}$	63,1	3,9	281,4	1,2
	s	17,6	1,7	67,0	0,6
72	$\bar{X}$	21,2 ⁺⁺	0,9 ⁺⁺	113,4	0,3 ⁺
	s	35,8	1,1	133,2	0,4
96	$\bar{X}$	33,8	1,5	143,9	0,4 ⁺⁺
	s	45,7	3,2	178,2	0,8
120	$\bar{X}$	51,7	0,9 ⁺⁺	240,4	0,3 ⁺
	s	26,1	0,8	97,4	0,3
144	$\bar{X}$	67,5	2,6	229,6	0,8
	s	24,1	1,5	60,3	0,4
168	$\bar{X}$	65,9	2,2	213,4	0,8
	s	22,7	1,3	58,6	0,5

Tabelle 8:

Disaccharidasen der Jejunal Schleimhaut der Ratte nach
1 x 9 mg/kg Adriblastin^R.

$\bar{X}$ = Mittelwert von jeweils 6 Einzelwerten

s = Standardabweichung

+ = statistisch signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (p=0,01)

++ = auffälliger Unterschied (p=0,05)

Lebenslauf

Am 14. Juni 1950 wurde ich in Hindelang als drittes von vier Geschwistern geboren. Meine Eltern sind Diplomingenieur Dr. August Leicher und Elisabeth Leicher, geb. Buchinger.

Vier Jahre besuchte ich die Volksschule in Porto Alegre (Brasilien) und in Erlangen. 1969 legte ich das Abitur am Erlanger Christian-Ernst-Gymnasium ab.

Im März 1971 habe ich das Vorphysikum, im August 1972 das Physikum und am 6. Februar 1976 das medizinische Staatsexamen an der hiesigen Friedrich-Alexander-Universität bestanden.

Erlangen, im Februar 1976

Hedwig Monika Leicher

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197